

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА**

ПУЗІЙ ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 618.1-006.03-07-089:612.6-036.83

**ДІАГНОСТИКА, ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ
РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ ДОБРОЯКІСНИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК**

14.01.01- акушерство та гінекологія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ - 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Дубоссарська Юліанна Олександрівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», завідувач відділення реабілітації репродуктивної функції жінок

доктор медичних наук, професор **Венцківська Ірина Борисівна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 1

Захист відбудеться «____» _____ 2017 р. о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

Автореферат розісланий «__» _____ 2017 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

О.А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників є досить поширеною патологією серед жінок. За даними різних авторів (Запорожан В.М., 2014; Вовк І.Б., 2014) пухлини яєчників займають друге місце серед пухлин жіночих статевих органів (6-25 %) і друге-третє місце у структурі невідкладної гінекологічної патології. Слід визначити, що до 11-12 % лапаротомій виконуються в гінекологічних відділеннях з приводу утворень яєчників або їх ускладнень (Кузнецова Е.П., 2008; Уквальберг М.Е., 2015).

Окрім онкологічних аспектів при операціях на яєчниках у жінок репродуктивного віку дуже важливими є питання збереження репродуктивної функції, тобто виконання органозберігаючих оперативних втручань. Збереження яєчників є запорукою подальшої реалізації репродуктивної функції у жінок, які не здійснили свої репродуктивні плани, особливо у пацієток із оваріоектомією в анамнезі, а також у жінок із безплідністю, серед яких доброякісні кістозні утворення яєчників діагностуються в 25-33 % випадків (Мишиєва Н.Г., 2008; Клинышкова Т.В., 2013).

Основним методом лікування хворих репродуктивного віку з доброякісними пухлинами яєчників (ДПЯ), за даними більшості авторів, є лапароскопічна цистектомія із максимальним збереженням незміненої тканини яєчника (Серебренникова К.Г., 2011; Соснова Е.А., 2014; Корнацька А.Г., 2014). Незважаючи на значне число робіт, які продемонстрували перевагу органозберігаючих лапароскопічних операцій у пацієток з ДПЯ, дослідження з вивчення особливостей функціонального стану яєчників до оперативного втручання, наслідків хірургічного лікування в залежності від глибини і тяжкості ушкодження нечисленні і суперечливі (Акобирова С.А., 2014; Muzii Ludovico, 2014; Pergialiotis V., 2015).

Проблема фолікулогенезу та зниження фолікулярного запасу яєчників як до, так і після оперативного втручання, залишається недостатньо вивченою, що є надзвичайно актуальним при плануванні вагітності на сучасному етапі. Відповідно до існуючої точки зору, вікова інволюція репродуктивної системи жінки може розвинути внаслідок зниження фолікулярного пулу, порушення процесу фолікулогенезу, посилення апоптозу та атрезії фолікулів (Александрова Н.В., Марченко Л.А., 2007; Кавтеладзе У.В., 2011).

Більшість досліджень ґрунтуються на оцінці стану яєчників після операції за даними тестів функціональної діагностики, аналізу гормонального статусу і сучасних ультразвукових досліджень (Стрижаков А.Н., 2006; Соломатина А.А., 2011; Задорожна Т.Д., 2013). Роботи останніх років значно розширили уявлення про репродуктивну систему жінки і дозволили сформулювати поняття про індивідуальний біологічний вік яєчників - оваріальний резерв (Дубоссарська З.М., 2008; Рухляда Н.Н., 2014).

В даний час з'явилася можливість об'єктивної оцінки оваріального резерву за допомогою тривимірного ультразвукового дослідження із застосуванням енергетичної доплерометрії. За допомогою створених вручну контурів обертового тривимірного ехографічного зображення можливо визначити обсяг

яєчникової тканини, прилеглої до утворення, оцінити стан фолікулярного апарату і кровотоку в заданому обсязі. Крім цього, виявлені значущі маркери, що характеризують функціональний резерв репродуктивної системи, такі як антимюлерів гормон (АМГ), інгібін В, ФСГ та інші (Coric Mario, 2012; Romao Gustavo Salata, 2013; Rim Jang Heub, 2014).

Разом з тим, дані про ефективність хірургічного лікування гінекологічної патології суперечливі, несистематизовані, роз'єднані і не дають конкретного уявлення про оптимальні можливості реалізації репродуктивного потенціалу після перенесених оперативних втручань. У зв'язку з вищевикладеним, виникає необхідність розробки і впровадження ефективної системи охорони репродуктивного здоров'я, що включає забезпечення безперервного лікувально-діагностичного процесу на всіх етапах надання медичної допомоги жінкам.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» на тему: «Збереження та покращення репродуктивного здоров'я та якості життя жінки після комплексного лікування проліферативних захворювань геніталій на підставі доказової медицини» (державний реєстраційний номер 0111U009599; термін виконання 2011-2013 рр.).

Мета дослідження – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у пацієнток з доброякісними утвореннями яєчників після органозберігаючих операцій шляхом розробки патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики і хірургічного лікування на основі вивчення нейрогормональних взаємовідношень, стану яєникового резерву, профілактики спайкоутворення та тромботичних ускладнень.

Завдання дослідження.

1. Вивчити характер загальних патогенетично значущих змін гомеостазу, що лежать в основі репродуктивного здоров'я, у жінок з доброякісними утвореннями яєчників.
2. Визначити значущість ультразвукового дослідження та показників гормонального профілю в оцінці патологічного стану яєчників до та після органозберігаючих операцій на яєчниках.
3. Провести аналіз генних поліморфізмів тромбофілії у жінок з доброякісними захворюваннями яєчників для профілактики тромботичних ускладнень в періопераційному періоді.
4. Дослідити стан оваріального резерву до та після оперативного лікування у жінок з доброякісними утвореннями яєчників.
5. Вивчити особливості хірургічного лікування доброякісних утворень яєчників для профілактики спайкоутворення, рецидивів захворювання і збереження репродуктивної функції.

6. Розробити, впровадити в клінічну практику та оцінити ефективність комплексного, патогенетичного підходу до індивідуалізації відновлення репродуктивної функції після органозберігаючих операцій у жінок з доброякісними утвореннями яєчників.

Об'єкт дослідження: доброякісні кістозні утворення яєчників у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження: клінічний статус, показники гормонального профілю, оваріальний резерв, генетичні маркери тромбофілії, діагностика, хірургічне лікування і реабілітація жінок з доброякісними утвореннями яєчників.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні (біохімічні, імуноферментні), інструментальні, функціональні, молекулярно-генетичні, морфологічні, математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на підставі комплексного клініко-анамнестичного, нейрогормонального та ехографічного дослідження отримані нові дані щодо загальних рис і відмінних особливостей перебігу доброякісних захворювань яєчників у пацієнток репродуктивного віку. Вперше визначена діагностична інформативність клінічних і лабораторних показників в оцінці доброякісної патології яєчників для підвищення якості передопераційної верифікації діагнозу. Доповнені наукові дані щодо оцінки оваріального резерву до та після оперативного органозберігаючого лікування доброякісних кістозних утворень яєчників (ДКУЯ) з метою підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок. Вперше аргументована необхідність обстеження жінок з ускладненим акушерським анамнезом та сімейним анамнезом щодо тромботичних ускладнень та інфарктів у родичів молодого віку на наявність генних поліморфізмів тромбофілії для проведення раціональної профілактики післяопераційних ускладнень при оперативному лікуванні ДКУЯ за допомогою низькомолекулярних гепаринів. На основі виявлених патогенетичних механізмів порушень репродуктивного здоров'я удосконалена трьохетапна модель лікувальної тактики у хворих з різними гістоструктурними формами доброякісної патології яєчників. Модель має універсальний характер і можливість використання при багатьох формах гінекологічних захворювань.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі виконаного дослідження визначено, що пацієнтки, яким проведене органозберігаюче хірургічне лікування, мають як загальні патогенетично значущі детермінанти порушень репродуктивного здоров'я, так й характерні для кожного захворювання особливості. У жінок, зацікавлених у подальшій реалізації репродуктивної функції, гормональна контрацепція є обов'язковим компонентом реабілітації після хірургічного лікування доброякісних утворень яєчників (методом вибору слід вважати комбіновані оральні контрацептиви з фолатами протягом не менше 3-6 міс.). Інтегральним показником ефективності проведених заходів було настання вагітності. В роботі доведено необхідність реальної оцінки стану репродуктивного здоров'я і стандартизації підходів до

ведення хворих з доброякісними утвореннями яєчників для забезпечення якісного надання медичної допомоги, безперервності лікувально-діагностичного процесу з метою підвищення якості життя цього поширеного контингенту гінекологічних хворих.

Результати дослідження можуть бути використані практичними лікарями акушерами-гінекологами, а також служити науково-практичною базою для подальших досліджень та вдосконалення лікувально-реабілітаційних заходів.

Отримані результати дослідження впроваджено в практичну роботу гінекологічних відділень та центру здоров'я сім'ї та репродукції людини Комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «ДМА МОЗ України» при підготовці лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та слухачів.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2009 по 2015 рр. Сумісно із науковим керівником обрано тему, визначені мета і завдання дослідження. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури і патентної інформації, клінічне, інструментальне обстеження та оперативне лікування хворих, забір біологічного матеріалу для лабораторних та морфологічних досліджень. Дисертантом особисто зроблено накопичення і викопіювання первинної документації, оформлення карт обстеження пацієнток, проаналізовано результати обстеження та лікування, проведені статистична обробка і узагальнення отриманих результатів дослідження. Сумісно з керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих роботах. Здобувачем особисто написані всі розділи дисертації та автореферат.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції «Екстрагенітальна патологія в акушерстві. Інноваційні технології в акушерстві та гінекології» (м. Ялта, 2010 р.), XIII з'їзді акушерів-гінекологів України «Охорона репродуктивного здоров'я. Профілактика материнської та перинатальної захворюваності та смертності» (м. Одеса, 2011 р.); на науково-практичних конференціях «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» (м. Київ, 2012 р.), XIV Всеросійському науковому форумі «Мать и дитя» (м. Москва, 2013 р.), «Репродуктивне здоров'я: актуальні питання сьогодення» (м. Київ, 2013 р.), «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (м. Київ, 2014 р.), «Проблемні питання акушерства, гінекології та репродуктології в сучасних умовах» (м. Київ, 2016 р.), на щомісячних обласних курсах акушерів-гінекологів Дніпропетровської області (м. Дніпропетровськ, 2011–2014 рр.).

Дисертаційну роботу апробовано на засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «ДМА МОЗ України».

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 робіт, з яких 5 статей в наукових провідних фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 4 – у збірниках наукових праць, 1 тези – на науково-практичній конференції за кордоном.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 136 сторінках комп'ютерного друку та складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, бібліографічного покажчика літератури, який нараховує 209 джерел, у тому числі 118 кирилицею та 91 латиницею. Дисертація ілюстрована 26 таблицями та 7 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Відповідно до мети та завдань дослідження під нашим спостереженням знаходились 137 жінок з доброякісними захворюваннями яєчників у віці від 21 до 42 років (у середньому – $30,5 \pm 1,54$ років), яким було виконано лапароскопічне втручання у плановому порядку на базі відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради.

Всім жінкам було виконано повне клініко-лабораторне, функціональне та інструментальне обстеження на амбулаторному етапі, згідно наказів МОЗ України № 503 «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 28.12.2002 р., № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 15.07.2011 р.

До обстежених хворих входили 31 пацієнтка з синдромом полікістозних яєчників (група 1 – СПКЯ) і 106 жінок з доброякісними кістозними утвореннями яєчників. Діагноз СПКЯ встановлювався відповідно до Міжнародного ESHRE/ARSM консенсусу з проблеми визначення критеріїв СПКЯ (Роттердам, 2003). Всі пацієнтки з ДКУЯ були розділені на клінічні групи відповідно до гістологічної структури кістозного утворення згідно з Міжнародною гістологічною класифікацією BOOЗ (2013): 22 жінки – з простими серозними цистаденомами (група 2 – СЦА), 17 жінок – з дермоїдними кістами (зріла тератома) (група 3 – ДК), 47 пацієнток – з ендометріюїдними кістами (група 4 – ЕК), 20 хворих – з пухлиноподібними утвореннями яєчників (фолікулярна кіста і кіста жовтого тіла) (група 5 – ППУЯ). Клінічний діагноз верифікований патогістологічним дослідженням макропрепарату, видаленого під час операції. Лапароскопія проводилась із застосуванням відеолапароскопічного обладнання та інструментарію фірми «Karl Storz» (Німеччина) за стандартною методикою.

Контрольну групу склали 20 жінок у віці 23–38 років (середній вік – $29,2 \pm 1,10$ років), зі збереженою менструальною і репродуктивною функціями.

Трансабдомінальну і трансвагінальну соноскопію і доплерографічне дослідження кровотоку в кістозних утвореннях яєчників (кольорове

доплерівське картування – КДК) проводили з використанням ультразвукових апаратів Ultima PA («Радмір», Україна), Phillips HD-11, Phillips Epiq 7G.

Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи оцінювали за вмістом стероїдних гормонів (естрадіол, прогестерон, індекс вільних андрогенів, дегідроепіандростерону сульфат – ДГЕА-С), гонадотропінів (лютеїнізуючий гормон – ЛГ, фолікулостимулюючий гормон – ФСГ, пролактин), тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) і тиреоїдного гормону щитовидної залози (вільний тироксин – вТ₄) у сироватці крові, визначаючи їх імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) із застосуванням стандартних наборів тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 в сертифікованих лабораторіях мережі «СИНЕВО» і «ДІЛА». Генетичне дослідження поліморфізмів генів тромбофілії проводили методом полімеразної ланцюгової реакції за допомогою реагентів компанії «ДНК-технологія» (Росія). Яєчниковий резерв оцінювали за даними ультразвукового моніторингу фолікулогенезу, визначення рівня антимюлерова гормону (АМГ) імуноферментним методом з використанням тест-систем Beckman Coulter (США). Визначення рівня онкоасоційованих маркерів СА-125 (Cancer Antigen 125) і HE-4 (Human epididymis protein 4) проводили за допомогою моноклональних антитіл до клітин раку яєчників.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica v6.1® (Реброва О. Ю., 2002). У випадках нормального закону розподілу (за критерієм Колмогорова-Смірнова) статистичні характеристики представлені у вигляді середньої арифметичної (М), стандартної помилки середньої величини (m), 95% довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), в інших випадках наводяться значення медіани (Me) та інтерквартильного розкиду [25%; 75%]. Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилось з використанням критерію Стьюдента (t) для парних і незалежних вибірок, критеріїв Манна-Уїтні (U) і Вілкоксона (W); множинне порівняння – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA; вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Оцінка взаємозв'язку між ознаками проводилась за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена (r_s); діагностична значущість різних методів – за показниками чутливості (ЧТ), специфічності (СП) та діагностичної ефективності (ДЕ); інформативність показника – за коефіцієнтом Кульбака (I); оцінка дискримінаційної здатності діагностичних критеріїв – за допомогою ROC- аналізу (Receiver Operating Characteristic).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами клініко-анамнестичного обстеження пацієнток з СПКЯ встановлено, що перебіг захворювання у жінок репродуктивного віку характеризувався низкою порушень у репродуктивній системі, серед яких домінували безпліддя (71,0%), порушення менструальної функції, переважно за типом ановуляції (41,9%), опсоменореї (45,2%) та вторинної аменореї (16,1%), а також високий ризик невиношування вагітності (29,0%). Висока частота поєднання СПКЯ з

ожирінням (48,4%) та порушеннями ліпідного обміну (67,7%) на тлі тривалого перебігу захворювання може перешкоджати успішному лікуванню безпліддя.

Лише третина хворих (30,2%) з доброякісними кістозними утвореннями яєчників не мали постійних, конкретних скарг. Найбільш частими скаргами у обстежених пацієнток були хронічний тазовий біль (54,7%), порушення менструальної функції (51,9%), первинне або вторинне безпліддя (27,4%).

Вираженість клінічної картини була більшою при ЕК: частота скарг гінекологічного характеру у пацієнток з ЕК становила 76,6%, в тому числі наявність хронічного тазового болю в 70,2% випадків, безпліддя (38,3%), невиношування вагітності (34,0%), порушень ОМЦ (76,6%), переважно за типом дисменореї (48,9%) і аномальних маткових кровотеч (55,3%), наявність внутрішнього ендометріозу (25,5%) і запальних захворювань органів малого тазу в анамнезі (38,3%). При серозних пухлинах яєчників і дермоїдних кістах скарги на дискомфорт і тазовий біль мали відповідно 35,3 і 40,9% обстежених, на безпліддя – 5,9 і 13,6 %, порушення менструальної функції – 29,4 і 18,2%, невиношування вагітності – 5,9 і 13,6% пацієнток. Подібні дані отримані у пацієнток з пухлиноподібними утвореннями яєчників (фолікулярні кісти, кісти жовтого тіла).

Своєрідним преморбідним фоном у виникненні кіст і кістом яєчників може вважатися висока частота перенесених дитячих інфекцій у пацієнток з ДКУЯ (39,6%), наявність в анамнезі частих ангін, гострих респіраторних захворювань (54,7%), перенесені уrogenітальні інфекції (19,8%) і бактеріальний вагіноз (21,7%).

В цілому, незважаючи на виявлені відмінності між клінічними групами хворих з різними гістоструктурними формами утворень яєчників та СПКЯ (за віком настання менархе, даними гінекологічного та акушерського анамнезу, характеристикою менструальної функції), для усіх груп характерним була висока частота збігів за такими показниками як безпліддя, порушення менструального циклу, хронічний запальний процес органів малого тазу, невиношування вагітності в анамнезі.

За результатами аналізу показників гормонального профілю крові у пацієнток з СПКЯ встановлено суттєве збільшення порівняно з контрольною групою здорових жінок середніх рівнів ЛГ (в 3,8 рази; $p < 0,001$), співвідношення ЛГ/ФСГ (в 1,5 рази; $p < 0,05$), пролактину (в 2 рази; $p < 0,001$), андрогенів – індексу вільних андрогенів (в 6,8 рази; $p < 0,001$) і ДГЕА-С (в 4,2 рази; $p < 0,001$) у ранню фолікулярну фазу менструального циклу на тлі достовірного зниження концентрації естрадіолу (в 2,3 рази; $p < 0,001$).

При аналізі показників гормонального профілю у хворих з ДКУЯ з різними гістоструктурними формами встановлено відхилення показників гонадотропної регуляції у ранню фолікулярну фазу ОМЦ порівняно з контрольною групою, а також загальну тенденцію до підвищення синтезу естрадіолу у ранню фолікулярну фазу ОМЦ на тлі зниження продукції прогестерону у лютетінову фазу (табл. 1). Остання тенденція була найбільш

вираженою при ЕК (підвищення естрадіолу в 4,7 рази, зниження прогестерону вдвічі; $p < 0,001$) і ППУЯ (відповідні зміни – в 2,5 рази і 4,2 рази; $p < 0,001$).

Таблиця 1

**Показники гормонального профілю у хворих з
з доброякісними кістозними утвореннями яєчників до операції (М±m)**

Показник	Контрольна група (n=20)	Групи хворих з ДКУЯ (n=106)			
		2 –СЦА (n=22)	3 – ДК (n=17)	4 –ЕК (n=47)	5 – ППУЯ (n=20)
ЛГ, мМО/л	4,26±0,21	7,46±0,70***	7,63±0,69***	7,69±0,67***	8,38±1,01***
ФСГ, мМО/л	5,38±0,44	12,72±1,53***	11,78±1,64***	13,27±0,55***	11,55±1,53***
ЛГ/ФСГ	0,79±0,03	0,58±0,03*	0,66±0,06	0,58±0,08*	0,73±0,05
Пролактин, нг/мл	10,9±1,2	14,0±1,39	12,42±1,33	19,53±2,20***	15,04±1,59*
Естрадіол, пг/мл	64,1±5,7	117,6±14,8**	138,4±15,7***	301,5±10,0***	162,0±21,0***
Прогестерон, нг/мл°	17,68±2,12	9,72±1,79**	9,02±2,21**	8,8±0,08***	4,19±1,68***
ДГЕА-С, мкг/дл	84,1±9,3	207,6±23,0***	195,4±23,9***	225,5±20,1***	217,3±24,6***
ТТГ, мкМО/л	1,44±0,09	1,34±0,12	1,49±0,10	1,53±0,06	1,37±0,16
вТ ₄ , нг/дл	1,22±0,06	1,27±0,08	1,18±0,15	1,15±1,2	1,31±0,09

Примітки: ° – дослідження проводилось у лютеїнову фазу, в інших випадках – у ранню фолікулярну фазу; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Отже наші дослідження показали, що до оперативного втручання для всіх груп хворих з СПКЯ і ДКУЯ характерні порушення у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарної-яєчникової системи, найбільш виражені при СПКЯ і ендометріюїдних кістах. Дисфункція характеризується змінами рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактин) і процесів стероїдогенезу.

Слабко виражена і неспецифічна клінічна симптоматика доброякісних захворювань яєчників і різноманіття їх гістологічних форм зумовлюють складність своєчасної діагностики і вибір адекватної тактики лікування. Тому диференційна діагностика ДКУЯ у нашому дослідженні переважно базувалася на даних бімануального гінекологічного обстеження, трансвагінальної сонографії з доплерографією і спектральним аналізом кривих швидкостей кровотоку (КДК). В 45,3% випадків наявність утворення яєчників була встановлена під час профілактичного огляду, в 51,9% – за даними УЗД дослідження геніталій, в інших випадках (2,8%) – інтраопераційно. Доплерографічна картина кровотоку у пацієнток з ДКУЯ характеризувалась поодинокими периферичними ділянками васкуляризації, високошвидкісним кровотоком при ДК і ЕК (V_{max} – $16,9 \pm 1,61$ см/с і $15,7 \pm 0,87$ см/с, відповідно) і його уповільненням при СЦА ($11,9 \pm 0,58$ см/с; $p < 0,05$ порівняно з ДК і ЕК), помірними і високими показниками периферичної резистентності – коливання

ІР у межах від 0,61 до 0,64, ПІ – від 0,96 до 1,07 ($p > 0,05$ при всіх порівняннях між групами).

Діагностичну цінність комплексного УЗД дослідження в діагностиці ДКУЯ нами оцінено шляхом порівняльного аналізу з даними патогістологічного дослідження операційного матеріалу. Встановлено, що неточність діагностики була переважно пов'язана зі схожістю ехографічних ознак утворень яєчників (форма, структура, вміст, ехогенність). Загалом, показники чутливості, специфічності і діагностичної ефективності трансвагінальної сонографії з КДК у визначенні гістологічної структури кістозних утворень яєчників становили: для простих серозних цистаденом – 77,3%, 95,2% і 91,5%, для зрілих кістозних тератом – 94,1%, 97,8% і 97,2%, для ендометріюїдних кіст – 85,1%, 93,2% і 89,6%, для ППУЯ – 75,0%, 94,2% і 90,6% відповідно. Інформативність УЗД геніталій для виявлення і нозологічної діагностики кістозного утворення яєчників була найбільшою при дермоїдних кістах (коефіцієнт Кульбака $I=7,35$), а найменшою – при ППУЯ ($I=3,81$). Проте відзначені розбіжності можуть пояснюватись як неспецифічністю морфологічних змін яєчників, так і відсутністю надійних ехографічних критеріїв для диференційної діагностики утворень, кваліфікацією спеціалістів-сонологів, і мають розглядатися тільки у комплексі діагностичних заходів з врахуванням клінічної картини захворювання, гормонального статусу і лабораторних показників.

Для підвищення точності диференційної діагностики між різними нозологічними формами кістозних утворень яєчників нами оцінена інформативність клінічних і лабораторних показників у жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами при їх порівнянні з іншими доброякісними утвореннями яєчників (СЦА, ДК і ППУЯ). При цьому найбільшу інформаційну цінність мали такі клініко-анамнестичні характеристики як порушення менструальної функції ($I=0,89$; $DE=71,7\%$), передусім у вигляді аномальних маткових кровотеч ($I=2,18$; $DE=76,4\%$) і наявності внутрішнього ендометріозу ($I=1,77$; $DE=67\%$). Діагностична цінність інших даних анамнезу (хронічний тазовий біль, безпліддя, невиношування вагітності) була статистично значущою (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$), але з невисокими характеристиками чутливості або специфічності, що вимагає для підвищення точності діагностики ендометріом враховувати наявність декількох характеристик (табл. 2). Серед показників гормонального профілю високу диференційно-діагностичну значущість для визначення ЕК мали рівні пролактину і естрадіолу у ранню фолікулярну фазу МЦ (пролактин $> 15,1$ нг/мл, естрадіол > 228 пг/мл) з показниками чутливості і специфічності відповідно 78,7% і 72,9% для пролактину та 100% і 93,2% – для естрадіолу.

Таким чином, доповнення результатів УЗД дослідження геніталій у пацієнток з ЕК даними клініко-анамнестичних і лабораторних показників сприяло підвищенню якості передопераційної верифікації діагнозу з 89,6% до 98,1% з показниками чутливості 97,9% та специфічності 98,3%.

У всіх випадках перед операцією визначали онкомаркер яєчників СА-125, рівень якого в крові не перевищував референтних значень у пацієнток з СЦА (19,84 [10,5; 29,4] Од/мл) і ДК (15,62 [9,6; 20,7] Од/мл). Найвищі рівні СА-125 відзначались при ендометріїдних утвореннях з коливанням від 13,4 до 118 Од/мл, в середньому 36,72 [22,1; 77,9] Од/мл. Враховуючи низьку специфічність онкомаркера СА-125, у частини пацієнток з СЦА (8 випадків) і ЕК (15 випадків) досліджено концентрацію іншого онкомаркера раку яєчників HE-4 з подальшим розрахунком індексу ROMA. Результати дослідження показали, що рівень HE-4 в крові обстежених жінок з СЦА і ЕК в жодному випадку не перевищував референтних значень та в середньому становив 33,5 [29,7; 37,9] пмоль/л і 38,9 [33,25; 40,0] пмоль/л, відповідно по групах. Індекс ROMA також в усіх випадках не виходив за межі норми (3,04 [2,26; 4,13] % і 4,55 [3,24; 5,03] %), що свідчило про низький ризик розвитку злоякісної епітеліальної пухлини яєчників.

Таблиця 2

Показники інформативності та діагностичної цінності клінічних і лабораторних показників при ендометріїдних кістах яєчників

Показник	ЧТ	СП	ДЕ	I	P
Наявність скарг	76,6	35,6	53,8	0,06	>0,05
Хронічний тазовий біль	70,2	57,6	63,2	0,28	<0,01
Безпліддя	38,3	81,4	62,3	0,29	<0,05
Порушення ОМЦ:	76,6	67,8	71,7	0,89	<0,001
- аномальні маткові кровотечі	55,3	93,2	76,4	2,18	<0,001
- дисменорея	48,9	79,7	66,0	0,57	<0,01
Невиношування вагітності	34,0	84,8	62,3	0,28	<0,05
Супутні гінекологічні захворювання:	74,5	45,8	58,5	0,10	<0,05
- запальні захворювання органів малого таза	38,3	83,1	63,2	0,43	<0,01
- внутрішній ендометріоз	25,5	100	67,0	1,77	<0,001
Оперативні втручання в анамнезі	42,6	81,4	64,2	0,48	<0,01
Пролактин >23,3 нг/мл *	38,3	94,9	69,8	1,49	<0,001
Пролактин >15,1 нг/мл *	78,7	72,9	75,5	1,29	<0,001
Естрадіол >166 пг/мл *	100	71,2	84,0	1,73	<0,001
Естрадіол >228 пг/мл *	100	93,2	96,2	5,02	<0,001

Примітки: ЧТ, СП, ДЕ – показники чутливості, специфічності, діагностичної ефективності; I – коефіцієнт інформативності Кульбака; p – рівень діагностичної значимості показника за критерієм χ^2 ; * – дослідження проводиться у фолікулярну фазу.

Важливим етапом в діагностиці та лікуванні доброякісних кістозних утворень яєчників була лапароскопія, що дозволило візуально оцінити розміри і зовнішню капсулу яєникового утворення, визначити стан органів малого таза, наявність випоту у черевній порожнині, виявити супутню патологію і провести своєчасну хірургічну корекцію з мінімальним ступенем травмування ураженого

органу. Основним показанням для виконання лапароскопічної операції при СПКЯ була неефективність консервативної терапії щодо індукції овуляції та необхідність відновлення фертильності. Більшості пацієнток з ДКУЯ (82 – 77,4%) виконувалась цистектомія, яка проводилася типовим шляхом; основним методом хірургічного лікування СПКЯ у дослідженні було виконання операції каутеризації яєчників – оваріального дрилінгу (25 випадків – 80,6%). Резекція яєчника у межах неуражених тканин виконана у 24 пацієнток з ДКУЯ, в тому числі в 7 випадках – при СЦА, в 10 випадках – при ЕК і в 7 випадках – при ДК. За показаннями проводилась інтраопераційна цитологічна діагностика капсули видаленої кісти яєчника, однак в жодному випадку не виявлено пограничних або злоякісних змін.

У всіх пацієнток з безпліддям та наявністю репродуктивних планів при лапароскопії проводили оцінку прохідності маткових труб шляхом хромогідротубації розчином з метиленовим синім.

Для адекватної ревізії органів малого тазу при спайковому процесі на першому етапі проводили розсікання спайок (сальпінгооваріолізис) за допомогою ножиць і біполярного коагулятора у 4 (12,9%) пацієнток з СПКЯ та у 56 (52,8%) хворих з ДКУЯ, з подальшим ретельним промиванням черевної порожнини фізіологічним розчином. З метою профілактики спайкового процесу після операцій в черевній порожнині найбільш ефективним вважається використання специфічних ад'ювантних бар'єрних засобів, переважно у вигляді гелевих форм. В нашому дослідженні з цією метою використовувався стерильний медичний гель на основі натрію гіалуронату, який при закінченні операції розподіляли тонким шаром на поверхні оперованих яєчників. За результатами порівняльного дослідження, проведеного у 21 пацієнтки з ЕК (9 випадків), ППУЯ (7) і СЦА (5), яким було виконано цистектомію з інтраопераційним застосуванням гелю (основна група – 10 пацієнток) і традиційним методом зрошення черевної порожнини 0,9% розчином NaCl (контрольна група – 11 пацієнток), через рік спостереження було встановлено відсутність проявів спайкового процесу (за анамнестичними і клінічними даними та результатами УЗД) у всіх жінок основної групи проти 6 (54,5%) випадків у пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$). Таким чином, інтраопераційне застосування гелевої форми протиспайкового бар'єра дозволило значно знизити частоту утворення спайок, що сприяло збереженню репродуктивної функції жінок та профілактиці синдрому хронічного тазового болю після оперативного втручання.

Враховуючи високий ризик виникнення тромботичних ускладнень після оперативних втручань, передусім на органах малого тазу, актуальним завданням дослідження було питання тромбопрофілактики. Загальна періопераційна профілактика включала швидку активізацію хворих, своєчасне поповнення рідини, обмеження гемотрансфузій, більш досконалий діагностичний контроль з виявленням прихованих форм тромбозу глибоких вен. Для вибору оптимальної лікувальної тактики нами проведено дослідження стану гемостазу і генетичних варіантів поліморфізму 8 генів тромбофілії у 25

пацієнток (9 – з СПКЯ, 16 – з ЕК) групи ризику – поєднання порушень репродуктивної функції в анамнезі (ендокринне безпліддя, звичне невиношування вагітності, зокрема з випадками завмерлої вагітності), з ускладненим сімейним анамнезом тромбозів та інфарктів у близьких родичів у молодому віці, тобто з ймовірним ризиком спадкової тромбофілії. Встановлено наявність різних генних поліморфізмів тромбофілії у 23 (92%) пацієнток з ускладненим анамнезом, причому найбільш часто це стосувалося наступних генних маркерів спадкової тромбофілії: F5 – мутації Лейден (16%), FGB – фібриногену (60%), PAI-1 – серпін-1 (84%), ITGA2 - α_2 інтегрину (64%) і ITGB3 - β інтегрину (36%), які корелювали з основними показниками гемостазіограми (ступінь ретракції, фібринолітична активність, міжнародне нормалізоване відношення, рівень Д-димеру), а також з наявністю супутніх захворювань (варикоз вен нижніх кінцівок, наявність ожиріння, порушення ОМЦ, патологія щитовидної залози). Це зумовило необхідність включення в терапію після лапароскопії курсу антикоагулянтів, зокрема низькомолекулярних гепаринів у стандартних дозировках.

Призначення гормональних контрацептивів після проведення лапароскопічних втручань при СПКЯ і ДКУЯ також проводили відповідно до виявлених порушень. Особливу увагу було приділено образу життя пацієнток, профілактиці гіподинамії, виключенню шкідливих звичок з відмовою від куріння, контролем за масою тіла.

З метою зниження ризику виникнення рецидивів захворювання і відновлення репродуктивного потенціалу жінки у післяопераційному періоді пацієнткам з доброякісними утвореннями яєчників призначали гормональну терапію. В порівняльному дослідженні серед 40 пацієнток з ЕК з безпліддям і невиношуванням вагітності в анамнезі була встановлена значна ефективність пролонгованого режиму прогестагену дієногесту (відсутність рецидивів протягом 1,5 років спостереження, вагітність у 19 % жінок) і орального контрацептиву, якій містить комбінацію етинілестрадіолу та дієногесту (рецидив ЕК – у 12,5%, вагітність – у 52,6% пацієнток), для профілактики рецидивів ендометріїдних кіст і реабілітації репродуктивної функції.

Узагальнюючі результати проведеного дослідження, нами запропоновано впровадження сучасної технології підвищення ефективності періооперативного лікування гінекологічних хворих – програми «хірургії швидкого відновлення» за рахунок поліпшення просвітницької роботи з хворими, мінімізації передопераційної підготовки і хірургічної травми під час операції, а також профілактики тромботичних ускладнень і ранньої реабілітації пацієнток.

Одним із завдань нашого дослідження було визначення оваріального резерву до і після органозберігаючих операцій у жінок з СПКЯ і доброякісними кістозними утвореннями яєчників. За результатами аналізу рівня АМГ у пацієнток з СПКЯ і ДКУЯ встановлено, що до проведення лапароскопічного оперативного лікування спостерігалось суттєве ($p < 0,001$) підвищення рівня АМГ у сироватці крові жінок з СПКЯ ($9,16 \pm 0,60$ нг/мл), як порівняно з показниками здорових жінок репродуктивного віку ($2,0 \pm 0,15$ нг/мл), так і з

показниками пацієнток з ДКУЯ (від $1,70 \pm 0,11$ нг/мл при СЦА до $2,04 \pm 0,21$ нг/мл при ЕК). При цьому не виявлено статистично значимих відмінностей між середніми показниками АМГ у жінок з різною гістологічною структурою доброякісних утворень яєчників (табл. 3), проте встановлена достовірна кореляція між рівнем АМГ та іншими гормональними показниками: з ЛГ ($r_s=0,278$; $p<0,05$), співвідношенням ЛГ/ФСГ ($r_s=0,216$; $p<0,05$), прогестероном ($r_s=-0,30$; $p<0,01$), естрадіолом ($r_s=0,225$; $p<0,05$) і пролактином ($r_s=0,277$; $p<0,05$).

Таблиця 3

**Середні рівні АМГ (нг/мл) у крові хворих з СПКЯ
і доброякісними утвореннями яєчників до операції**

Статистичний показник	1 група – СПКЯ (n=31)	Групи хворих з ДКУЯ (n=106)			
		2 – СЦА (n=22)	3 – ДК (n=17)	4 – ЕК (n=47)	5 – ППУЯ (n=20)
M \pm m	9,16 \pm 0,60*	1,70 \pm 0,11	1,78 \pm 0,13	2,04 \pm 0,21	1,81 \pm 0,13
Me [25%;75%]	9,08 * [7,51; 10,62]	1,76 [1,22; 1,99]	1,68 [1,37; 2,26]	2,0 [1,5; 2,5]	1,75 [1,45;2,04]

Примітка. *– значущі відмінності ($p<0,001$) порівняно з іншими групами.

У порівняльному дослідженні встановлено погіршення показників оваріального резерву у пацієнток з СПКЯ після виконання кліновидної резекції яєчників порівняно з операцією оваріального дрилінгу (табл. 4). Зокрема, відзначено підвищення рівня ФСГ після резекції яєчників на 9,2% проти його зменшення у групі порівняння на 9,1% ($p<0,05$ між групами). При порівняній кількості антральних фолікулів, підрахованих при трансвагінальному УЗД у ранню фолікулярну фазу, до операції в обох групах з СПКЯ ($p>0,05$), після виконання дрилінгу яєчників кількість АФК на 41,8% була більшою, ніж у групі хворих після кліновидної резекції яєчників ($p<0,01$).

Таблиця 4

**Динаміка показників оваріального резерву у хворих з СПКЯ
під впливом різних методів оперативного втручання (M \pm m)**

Показник	Резекція яєчників (n=6)		Дрилінг яєчників (n=25)	
	до операції	після операції	до операції	після операції
АМГ, нг/мл	9,01 \pm 0,62	5,24 \pm 0,44	9,22 \pm 0,78	5,91 \pm 0,37
ФСГ, мМО/л	7,82 \pm 1,14	8,54 \pm 0,38	7,90 \pm 1,35	7,18 \pm 0,52*
АФК	15,2 \pm 1,08	10,92 \pm 0,95	15,12 \pm 1,44	15,48 \pm 1,07*

Примітка. *– значущі відмінності ($p<0,05$) порівняно з групою з резекцією яєчника.

Аналогічні залежності показників оваріального резерву від методу оперативного втручання отримані при дослідженні серед 46 пацієнток з ДКУЯ, розподілених на дві групи: I група – 24 пацієнтки, яким було виконано економну резекцію яєчників у межах неуражених тканин з видаленням капсули кісти, до II групи – 22 хворі, яким проведено цистектомію. Встановлено, що

резекція яєчників виявляється досить травматичним методом лікування доброякісних утворень яєчників у жінок репродуктивного віку порівняно з цистектомією, оскільки призводить до зниження оваріального резерву, що характеризується меншою кількістю антральних фолікулів в яєчниках після резекції (в середньому на 19,6%; $p < 0,05$), зменшенням рівня АМГ (на 19,2%; $p < 0,05$), підвищенням показників резистентності інтраоваріального кровотоку (ПІ – на 26,9%; ІР – на 18,2%; $p < 0,05$).

Аналіз динаміки лабораторних показників у пацієнток з ДКУЯ через 1 і 3 місяця після операції виявив у більшості пацієнток порушення гормонального профілю як на рівні гонадотропних, так і яєчникових гормонів, що вимагало проведення адекватних реабілітаційних заходів з використанням комбінованих оральних контрацептивів або прогестинів, спрямованих на відновлення менструальної і репродуктивної функцій.

Важливим результатом проведеного дослідження серед пацієнток репродуктивного віку з СПКЯ та доброякісними захворюваннями яєчників є відновлення фертильності і настання вагітності. За результатами нашого дослідження встановлено, що протягом 3-х років катамнестичного спостереження за пацієнтками, яким було виконано органозберігаючі операції на яєчниках лапароскопічним доступом, репродуктивна функція відновилася у 64 із 104 жінок (61,5%), які планували її реалізацію. В тому числі у 18 з 28 пацієнток з СПКЯ (64,3%), 6 з 15 жінок (40,0%) з СЦА, 6 з 11 пацієнток (54,5%) з ДК, 22 із 35 пацієнток з ЕК (62,8%) і 12 з 15 жінок з ППУЯ (80,0%). У 53 (51,0%) жінок вагітність закінчилася пологами, у 5 (7,8%) – мимовільними абортами в терміни гестації від 4 до 21 тижня, у 6 (9,4%) жінок вагітність в даний час прогресує.

Таким чином, ефективність хірургічного лікування СПКЯ і доброякісних кістозних утворень яєчників може бути підвищена при повноцінному передопераційному обстеженні хворих, виборі оптимальних варіантів органозберігаючих операцій, проведенні реабілітаційної післяопераційної терапії та диспансерному спостереженні жінок після лапароскопічних втручань.

ВИСНОВКИ

1. Консервативні методи ведення хворих з доброякісними захворюваннями яєчників до оперативного лікування потребують індивідуального підходу з використанням алгоритму діагностичних і лікувальних методів, що включають ехографічне і доплерометричне дослідження органів малого тазу, моніторинг специфічних онкологічних маркерів (СА-125, НЕ-4), гормональну терапію за показаннями.

2. Встановлено, що хворим з СПКЯ і різними гістоструктурними формами доброякісних утворень яєчників властива як низка загальних патогенетично значущих змін, що лежать в основі порушень функціонування репродуктивної системи (безпліддя, порушення менструального циклу, хронічний запальний процес органів малого тазу, невиношування вагітності в анамнезі), так і суттєві відмінності (за віком настання менархе, в

гінекологічному та акушерському анамнезі, характеристиці менструальної функції, стані ендокринного профілю), обумовлені наявною патологією, що впливає на результати відновлення репродуктивного здоров'я поряд з виконанням оперативного втручання на яєчниках.

3. Застосування комплексу діагностичних методів у жінок з доброякісними кістозними захворюваннями яєчників, який включав поєднання трансвагінальної сонографії з доплерографією і аналізом кривих швидкостей кровотоку, а також з клініко-анамнестичною картиною захворювання пацієнток, гормональним статусом, лабораторними показниками, дозволило поставити правильний діагноз у 98 % хворих.

4. Виявлено високу частоту різних генних поліморфізмів спадкової тромбофілії (F5 – мутації Лейден, FGB - фібриногену, PAI-1 – серпіну-1, ITGA2 - α_2 інтегрину і ITGB3 - β інтегрину) у жінок з ендометріїдними кістами і СПКЯ з ускладненим анамнезом та їх зв'язок з ожирінням, основними показниками гемостазіограми, наявністю супутніх захворювань, що свідчить про підвищення ризику виникнення тромбоембологічних ускладнень як під час оперативного втручання, так й реалізації репродуктивної функції у пацієнток з доброякісними захворюваннями яєчників.

5. Органозберігаючі оперативні втручання на яєчниках супроводжуються ризиком пошкодження неураженої тканини яєчників і зменшенням оваріального резерву, що потребує диференційованого підходу до вибору методів хірургічного лікування і наступної реабілітації для відновлення репродуктивної функції.

6. Запропонована трьохетапна модель лікувальної тактики у хворих з різними гістоструктурними формами доброякісної патології яєчників базується на виконанні на першому етапі дослідження гормонального профілю і інструментально-лабораторних досліджень, ідентифікації патогенної мікст-культури з відповідною корекцією виявлених порушень; на другому етапі – на проведенні оперативного лікування лапароскопічним доступом з дотриманням органозберігаючого принципу і програми «хірургії швидкого відновлення»; на третьому етапі – на здійсненні реабілітації, спрямованої на відновлення репродуктивного здоров'я жінки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи відсутність у більшості випадків ДКУЯ специфічної клінічної симптоматики та неінформативність даних бімануального дослідження, при профілактичних оглядах жіночого населення необхідно обов'язкове проведення ультразвукового дослідження органів малого тазу з ретельним вивченням ехоструктури і кровоплину яєчників.

2. Комплексне клініко-анамнестичне, інструментальне, зокрема трансвагінальне ультразвукове сканування з використанням кольорового доплерівського картування, та лабораторне обстеження рівня онкомаркеру СА-125 і оцінки оваріального резерву дозволяє обрати адекватну консервативну тактику лікування і визначити хворих для органозберігаючого ендоскопічного

оперативного втручання.

3. При плануванні оперативних втручань у жінок з ускладненим акушерським та сімейним анамнезом щодо тромботичних випадків рекомендовано обстеження на генетичні форми тромбофілії для проведення тромбопрофілактики.

4. Впровадження в клінічну практику принципів програми «хірургії швидкого відновлення» та профілактики спайкоутворення сприяє мінімізації наслідків утворення спайок, зокрема жіночого безпліддя та синдрому хронічного тазового болю, і прискорює реабілітацію пацієнток з ДКУЯ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дубоссарская З.М. Гормональные основы инволюции репродуктивной системы женщины: (обзор литературы) / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, А.Н. Пузий // Здоровье женщины. - 2010. - № 10. - С. 167-172. *(Дисертантом виконаний пошук і аналіз наукової літератури).*
2. Дубоссарская З.М. Репродуктивное здоровье женщины после комплексного лечения генитального эндометриоза / З.М. Дубоссарская, Л.И. Падалко, А.Н. Пузий, Н.К. Ширинкина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ: Інтермед, 2010. - С. 543 -547. *(Дисертантом проведений набір матеріалу, сформульовано висновки).*
3. Дубоссарская З.М. Особенности личностной характеристики женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения лейомиомы матки / З.М. Дубоссарская, А.Н. Пузий, А.В. Сущенко // Жіночий лікар. - 2010. - № 3 (39). - С.25-27. *(Дисертантом проведений набір матеріалу, аналіз отриманих даних, сформульовано висновки).*
4. Пузий А.Н. Значение прогностических факторов в лечении трубно-перитонеального бесплодия / А.Н. Пузий // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - Київ: Інтермед, 2011. - С. 713-718.
5. Дубоссарська Ю.О. Сучасні технології в діагностиці доброякісних кістозних утворень яєчників / Ю.О. Дубоссарська, О.М. Пузій, Н.Ф. Щепанкова // Медичні перспективи. - 2012. – Т. 17, № 3. - С. 88-90. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, сформульовано висновки).*
6. Пузий А.Н. Значение лапароскопии в диагностике и лечении объемных опухолей яичников у девочек и девушек / А.Н. Пузий, Т.С. Боровская-Стрюк // Жіночий лікар. - 2012. - № 3. - С. 48-50. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, підготовлено статтю до друку).*
7. Дубоссарская З.М. Проблема спайкообразования в гинекологической практике / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, Л.И. Падалко, А.Н. Пузий // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2012. – С.167-169. *(Дисертантом проаналізовано та узагальнено отримані дані).*
8. Дубоссарська З.М. Оваріальний резерв у пацієнток з органозберігаючими операціями на яєчниках / З.М. Дубоссарська, О.М. Пузій, Н.Ф. Щепанкова, Г. О. Кукіна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2012. - Т.75, № 6. - С.

- 80-81. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, підготовлено статтю до друку).*
9. Пузий А.Н. Состояние эндокринного гомеостаза у больных после гинекологических операций / А.Н. Пузий // Репродуктивное здоровье Восточная Европа.- 2013. - № 4 (28). – С.33-39.
 10. Дубоссарская З. М. Пути оптимизации диагностического алгоритма при эндометриозных кистах у пациенток с замершей беременностью / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская, А.Н. Пузий // Материалы XIV Всероссийского научного форума "Мать и дитя". - М.: "МЕДИ Экспо", 2013. - С. 298-299. *(Дисертантом проведено набір матеріалу, підготовлено статтю до друку).*
 11. Пузий А.Н. Особенности клинической характеристики пациенток с операциями на яичниках в анамнезе и бесплодием /А.Н. Пузий// Репродуктивное здоровье Восточная Европа.- 2015. - № 4 (40). – С. 70-75.
 12. Дубоссарська Ю.О. Клініко-гормональні особливості та оваріальний резерв у жінок з доброякісними утвореннями яєчників / Ю.О. Дубоссарська, О.М. Пузій, І.О. Губар // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016. – № 2 (38). – С. 183-188. *(Дисертантом проведений аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

АНОТАЦІЯ

Пузій О.М. Діагностика, хірургічне лікування та реабілітація репродуктивної функції при доброякісних захворюваннях геніталій у жінок. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Дисертація присвячена питанням діагностики, хірургічного лікування і реабілітації репродуктивної функції у пацієнток з доброякісними утвореннями яєчників.

В роботі з'ясовано клініко-гормональні особливості перебігу доброякісних захворювань яєчників у пацієнток репродуктивного віку, досліджено генетичні маркери тромбофілії у жінок з групи ризику для профілактики тромботичних ускладнень в періопераційному періоді, оцінено стан оваріального резерву до та після оперативного втручання. Визначена діагностична інформативність клінічних і лабораторних показників в оцінці доброякісної патології яєчників для підвищення якості передопераційної верифікації діагнозу. Запропонована удосконалена трьохетапна модель лікувальної тактики у хворих з різними гістоструктурними формами доброякісної патології яєчників, спрямована на відновлення репродуктивного здоров'я жінки.

Ключові слова: доброякісні кістозні утворення яєчників, синдром полікістозних яєчників, хірургічне лікування, гормональний профіль, оваріальний резерв, генетичні маркери тромбофілії.

ANNOTATION

Puziy A.N. Diagnosis, surgical treatment and rehabilitation of reproductive function in benign diseases of the genitals in women. – Manuscript.

Thesis for a candidate degree of medical sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education of Health Ministry of Ukraine, Kyiv, 2017.

The thesis is devoted to the diagnosis, surgical treatment and rehabilitation of reproductive function in patients with benign tumors of the ovaries.

The dissertation established the clinical and hormonal peculiarities of benign ovarian diseases in patients of reproductive age. Genetic markers of thrombophilia studied in women at risk group for the prevention of thrombotic complications in the perioperative period. The state of ovarian reserve was assessing before and after surgery. Diagnostic informativeness of clinical and laboratory parameters in the evaluation of benign ovarian pathology was determined to improve the quality of preoperative verification of the diagnosis. The improved three-step model of treatment strategy in patients with different histological forms of benign ovarian pathology was aimed at restoration of reproductive health of women.

АННОТАЦИЯ

Пузий А.Н. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация репродуктивной функции при доброкачественных заболеваниях гениталий у женщин. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

Диссертация посвящена вопросам повышения эффективности диагностики, хирургического лечения и реабилитации репродуктивной функции у пациенток с доброкачественными образованиями яичников.

Под наблюдением находились 137 женщин с доброкачественными заболеваниями яичников в возрасте от 21 до 42 лет (в среднем - $30,5 \pm 1,54$ года), которым были выполнены органосохраняющие операции лапароскопическим доступом. Клинические группы составили 31 пациентка с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), 22 – с простыми серозными цистаденомами, 17 – с дермоидными кистами яичников (зрелая тератома), 47 пациенток – с эндометриоидными кистами, 20 пациенток – с опухолевидными образованиями яичников (фолликулярная киста и киста желтого тела).

В работе изучены клинико-гормональные особенности течения доброкачественных заболеваний яичников. Установлено, что для пациенток с СПКЯ и различными гистоструктурными формами доброкачественных образований яичников характерны как общие патогенетически значимые изменения, лежащие в основе нарушений функционирования репродуктивной

системы (бесплодие, нарушения менструального цикла, хронический воспалительный процесс органов малого таза, невынашивание беременности в анамнезе), так и существенные различия (по возрасту наступления менархе, в гинекологическом и акушерском анамнезе, характеристике менструальной функции, состоянии эндокринного профиля), обусловленные имеющейся патологией, что оказывает влияние на результаты восстановления репродуктивного здоровья наряду с выполнением оперативного вмешательства на яичниках.

Определена диагностическая информативность клинических и лабораторных показателей в оценке доброкачественной патологии яичников для повышения качества предоперационной верификации диагноза, что в комплексе с результатами трансвагинальной сонографии с доплерографией и анализом кривых скоростей кровотока позволило поставить правильный диагноз у 98 % больных.

Выявлена высокая частота различных генных полиморфизмов наследственной тромбофилии (F5 - мутации Лейден, FGB - фибриногена, PAI-1 - серпина-1, ITGA2 - α_2 интегрин и ITGB3 - β интегрин) у 92 % женщин с эндометриодными кистами и СПКЯ с осложненным анамнезом и их связь с ожирением, основными показателями гемостазиограммы, наличием сопутствующих заболеваний, что свидетельствует о повышении риска возникновения тромбгеморрагических осложнений, как во время оперативного вмешательства, так и при реализации репродуктивной функции у пациенток с доброкачественными заболеваниями яичников.

Показано, что органосохраняющие оперативные вмешательства на яичниках сопровождаются риском повреждения здоровой ткани яичников и уменьшением овариального резерва, что обуславливает необходимость дифференцированного подхода к выбору методов хирургического лечения и последующей реабилитации для восстановления репродуктивной функции.

Предложена трехэтапная модель лечебной тактики у больных с различными гистоструктурными формами доброкачественной патологии яичников, которая базируется на выполнении на первом этапе исследования гормонального профиля и инструментально-лабораторных исследований, идентификации патогенной микст-культуры с соответствующей коррекцией выявленных нарушений; на втором этапе – на проведении оперативного лечения лапароскопическим доступом с соблюдением органосохраняющего принципа и программы «хирургии быстрого восстановления»; на третьем этапе – на осуществлении реабилитации, направленной на восстановление репродуктивного здоровья женщины.

Ключевые слова: доброкачественные кистозные образования яичников, синдром поликистозных яичников, хирургическое лечение, гормональный профиль, овариальный резерв, генетические маркеры тромбофилии.

Key words: benign ovarian cysts, polycystic ovary syndrome, surgery, hormonal profile, ovarian reserve, genetic markers of thrombophilia.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГ –	антимюлерів гормон
АФК –	кількість антральних фолікулів
вТ ₄ –	вільний тироксин
ДГЕА-С –	дегідроепіандростерона сульфат
ДЕ –	діагностична ефективність (точність)
ДІ –	довірчий інтервал
ДПЯ –	доброякісні пухлини яєчників
ДК –	дермоїдна кіста
ДКУЯ –	доброякісні кістозні утворення яєчників
ЕК –	ендометріюїдна кіста
I –	коефіцієнт інформативності Кульбака
ІР –	індекс резистентності
КДК –	кольорове доплерівське картування
ЛГ –	лютеїнізуючий гормон
ОМЦ –	оваріально-менструальний цикл
ПІ –	пульсаційний індекс
ППУЯ –	пухлиноподібні утворення яєчників
СП –	специфічність
СПКЯ –	синдром полікістозних яєчників
СЦА –	серозна цистаденома
ТТГ –	тиреотропний гормон
УЗД –	ультразвукове дослідження
ФСГ –	фолікулостимулюючий гормон
ЧТ –	чутливість
СА-125 –	вуглеводний антиген 125 (Cancer Antigen 125)
НЕ-4 –	онкомаркер раку яєчників (Human epididymis protein 4)
ROMA –	алгоритм ризику раку яєчників (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)
V _{max} –	максимальна систолічна швидкість кровотоку